



**University of  
Zurich<sup>UZH</sup>**

**Zurich Open Repository and  
Archive**

University of Zurich  
University Library  
Strickhofstrasse 39  
CH-8057 Zurich  
[www.zora.uzh.ch](http://www.zora.uzh.ch)

---

Year: 2013

---

## **Pharmakodynamik und -kinetik: Wissenswertes zu den H1-Antihistaminika der 1. und 2. Generation**

Jetter, Alexander

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-93480>

Journal Article

Accepted Version

Originally published at:

Jetter, Alexander (2013). Pharmakodynamik und -kinetik: Wissenswertes zu den H1-Antihistaminika der 1. und 2. Generation. Hausarzt Praxis, 8(3):14-17.

## **Wissenswertes zu den H1-Antihistaminika der 1. und 2. Generation**

Alexander Jetter

PD Dr. med. Alexander Jetter

Oberarzt

Klinik für Klinische Pharmakologie und Toxikologie

UniversitätsSpital Zürich

Rämistrasse 100

CH-8091 Zürich

Tel: +41 44 255 90 50

Fax: +41 44 255 44 11

Email: [alexander.jetter@usz.ch](mailto:alexander.jetter@usz.ch)

## **Einleitung**

Bislang sind vier verschiedene Histaminrezeptoren bekannt. Diese G-Protein-gekoppelten Moleküle befinden sich an der Zelloberfläche und entfalten je nach Expressionsort unterschiedliche Wirkungen. Während eine Aktivierung des H1-Rezeptors insbesondere zu Pruritus, Vasodilatation, Kontraktion der glatten Muskulatur mit Bronchospasmus oder abdominalen Krämpfen, Mukussekretion mit Rhinorrhoe und Vermehrung des Bronchialsekrets sowie einer Vermehrung der Gefässpermeabilität führt, sind H2-Rezeptoren insbesondere an der Steigerung der Magensaft- und -säuresekretion beteiligt. Daneben gibt es H3-Rezeptoren, denen im ZNS als präsynaptischen Autorezeptoren eine Rolle zukommt und H4-Rezeptoren, die unter anderem eine Rolle bei der Differenzierung und Modulation von Immunzellen spielen. In diesem Beitrag werden die gegen den H1-Rezeptor gerichteten Substanzen besprochen, während H2-Rezeptor-Antagonisten, von denen in der Schweiz nur noch Ranitidin im Handel ist, nicht behandelt werden. Agonisten und Antagonisten an den H3- und H4-Rezeptoren befinden sich in klinischer Entwicklung.

## **Pharmakodynamik der H1-Antihistaminika**

In der Schweiz stehen ungefähr 30 Wirkstoffe der Klasse der H1-Antihistaminika zur Verfügung. Man nimmt heute an, dass die Antihistaminika den H1-Rezeptor in seiner inaktiven Konformation stabilisieren und so dafür sorgen, dass weniger Rezeptoren durch Histamin aktiviert werden können. Während H1-Antihistaminika der ersten, älteren Generation gut ins Zentralnervensystem penetrieren und dort an postsynaptischen H1-Rezeptoren eine sedierende Wirkung entfalten, ist dies bei den Vertretern der 2. Generation nicht oder nicht in therapeutischen Konzentrationen der Fall (Tabelle 1). Aufgrund ihrer guten Wirksamkeit an zentralen H1-Rezeptoren werden einige Vertreter der 1. Generation als Sedativum / Hypnotikum (z. B. Doxylamin, Diphenhydramin), Antiemetikum (z. B. Meclozin) oder gegen Reisekrankheit (z. B. Dimenhydrinat) eingesetzt. Die schlechte ZNS-Penetration der Vertreter der 2. Generation ist dadurch bedingt, dass diese Substanzen hydrophil und Substrate des in der Blut-Hirn-Schranke (und anderen Membranbarrieren des Körpers) vorhandenen, auswärts gerichteten Transporters P-Glykoprotein sind. Hierdurch wird die Sedierung verhindert, die in antiallergischer Indikation bei Substanzen der 1. Generation oft therapielimitierend war. Einige H1-Antihistaminika der 1. Generation haben zusätzliche Effekte auf Acetylcholin-, Noradrenalin- und Serotonin-Rezeptoren, während Vertreter der 2. Generation spezifisch den H1-Rezeptor inaktivieren.

Insgesamt ist die klinische Wirksamkeit der H1-Antihistaminika der 1. Generation schlecht in klinischen Studien untersucht, während die Evidenz für den Einsatz von H1-Antihistaminika der 2. Generation bei allergischer Rhinitis, allergischer Konjunktivitis und Urtikaria gut ist. Der

Einsatz von Produkten der 2. Generation bei atopischer Dermatitis, Asthma, Anaphylaxie, nicht allergischem Angioödem, Erkältungskrankheiten, Juckreiz nicht allergischer Genese und weiteren ist in Studien schlecht untersucht bzw. die Studien zeigten keine überzeugenden Effekte und es existiert auch keine Zulassung für solche Indikationen. Bei Kindern können Substanzen der 1. Generation zu teils bedrohlichen Nebenwirkungen führen, so dass die Indikation besonders sorgfältig gestellt werden muss. In einer sogenannten 3. Generation werden Enantiomere oder Metabolite von Molekülen der 2. Generation zusammengefasst, ohne dass pharmakodynamische Unterschiede bestünden, so dass die Substanzen pharmakologisch der 2. Generation zuzurechnen sind.

### **Pharmakokinetik der H1-Antihistaminika**

Die erste Hürde, die ein Medikament nehmen muss, um wirken zu können, ist die Einnahme. Der Sicherstellung der Compliance oder Adherence kommt daher im ärztlichen Alltag eine besondere Bedeutung zu. Die meisten H1-Antihistaminika zur systemischen Anwendung stehen als feste Arzneiform (Tabletten, Dragées, Filmtabletten, Suppositorien) oder Tropfen zur oralen Einnahme zur Verfügung. Nur wenige sind auch intravenös verabreichbar (Dimetinden, Clemastin, Thiethylperazin). Auf die Resorption, die für die meisten H1-Antihistaminika der 2. Generation rasch verläuft und zu Spitzenspiegeln nach 1 bis 3 h führt, folgen Verteilung in Blut und Gewebe, gegebenenfalls Verstoffwechselung, und Ausscheidung.

Insbesondere bei der Metabolisierung und Elimination gibt es grosse Unterschiede zwischen den Antihistaminika (Tabelle 2). Ausserdem gibt es Unterschiede im Metabolismus zwischen den Menschen, die durch genetische und umweltbedingte Einflüsse hervorgerufen werden. Insbesondere das Cytochrom P450-Enzym CYP2D6, das am Abbau einiger H1-Antihistaminika beteiligt ist (Tabelle 2), zeigt eine starke genetische Variabilität, die vom Fehlen bis hin zu einer Vervielfachung der normalen Enzymaktivität reichen kann. Ausserdem ist CYP2D6 durch einige Substanzen hemmbar: Bupropion, Cinacalcet, die selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer Paroxetin, Fluoxetin und Duloxetin sowie das Antimykotikum Terbinafin zählen zu den stärkeren CYP2D6-Hemmern. Da aber alle H1-Antihistaminika durch mehr als ein Enzym abgebaut und oft auch unverändert renal eliminiert werden, spielt die genetische Variabilität und die Hemmung von CYP2D6 in der Anwendung der H1-Antihistaminika nur sehr selten eine Rolle. Einige H1-Antihistaminika der 1. Generation sind ebenfalls CYP2D6-Hemmer (Tabelle 2), so dass bei der gleichzeitigen Anwendung von CYP2D6-Substraten (z. B. Codein, Dextromethorphan, viele Antipsychotika (Haloperidol, Risperidon, Aripiprazol), Atomoxetin, viele Antidepressiva (die meisten Trizyklika, Venlafaxin, u.a.), sowie die Betablocker Metoprolol, Carvedilol und Timolol) zur

Vermeidung von unerwünschten Wirkungen eine niedrigere Dosis des Substrats gewählt werden sollte. Insgesamt ist die Pharmakokinetik der Substanzen der 1. Generation nur unvollständig bekannt, da die Substanzen vor Jahrzehnten mit deutlich weniger Daten zugelassen wurden als dies heute notwendig ist. Aber auch bei 2.-Generationspräparaten gibt es Wissenslücken: Desloratadin wird zum ebenfalls aktiven Metaboliten 3-Hydroxy-Desloratadin verstoffwechselt, das oder die beteiligten Enzyme sind aber unbekannt, obwohl herausgefunden wurde, dass 2% der Europäer und bis zu 20% der Afrikaner kein 3-Hydroxy-Desloratadin bilden können. Die am Loratadinstoffwechsel beteiligten Enzyme CYP2D6 und CYP3A4/5 scheinen hierfür nicht verantwortlich zu sein.

CYP3A4 ist sowohl mengenmässig wie von der Anzahl der Substrate her das wichtigste Cytochrom P450 Enzym. Während funktionsändernde genetische Varianten (trotz intensivster Forschungen) für CYP3A4 nicht bekannt sind, gibt es Arzneistoffe, die die Enzymaktivität steigern (Rifampicin, Efavirenz, Phenytoin, Carbamazepin, Johanniskraut-Inhaltsstoffe u.a.) und hemmen (Azol-Antimykotika, Erythromycin, Clarithromycin, Ritonavir, Verapamil, Diltiazem, Amiodaron, Inhaltsstoffe der Grapefruit, insbesondere in Grapefruitsaft u. a.). CYP3A5 hingegen, das im Wesentlichen die gleichen Arzneistoffe abbaut wie CYP3A4, ist bei Europäern aufgrund einer genetischen Variante fast nie vorhanden, während es bei Afrikanern in der Regel funktionstüchtig ist. Ausser bei Loratadin, Azelastin und vermutlich auch Cetirizin spielt CYP3A4/5 aber bei den Antihistaminika keine Rolle.

Umso erstaunlicher war es, als in einer Studie mit Fexofenadin ein Effekt von Grapefruitsaft nachgewiesen wurde. Wenn Fexofenadin mit Grapefruitsaft zusammen eingenommen wurde, erniedrigten sich die Fexofenadin-Spiegel insbesondere kurz nach der Einnahme im Vergleich zur Einnahme mit Wasser (bei einer Hemmung von CYP3A4 durch die Furanocoumarine des Grapefruitsafts hätte man eine Erhöhung erwartet). Erklären lässt sich dieser Effekt dadurch, dass andere Stoffe im Grapefruitsaft (das Flavonoid Naringin) den intestinalen, einwärtsgerichteten Transporter OATP1A2 hemmen, der für die Aufnahme von Fexofenadin aus dem Darmlumen notwendig ist. Eine weitere, bislang nicht vollständig geklärte Wechselwirkung betrifft ebenfalls Fexofenadin: Die gleichzeitige Verabreichung von Itraconazol führte zu vielfach höheren Fexofenadin-Spiegeln. Da Fexofenadin nicht durch CYP3A, das durch Itraconazol potent gehemmt wird, verstoffwechselt wird, wurde die Interaktion mit einer Hemmung von P-Glycoprotein erklärt, dem Transporter, der an der Fexofenadin-Elimination einen wesentlichen Anteil haben soll. Ob diese Hypothese zutrifft und andere Azol-Antimykotika auch zu Spiegelerhöhungen führen, muss noch untersucht werden.

Zu beachten ist andererseits, dass Substanzen wie (Levo-) Cetirizin hauptsächlich renal eliminiert werden, so dass Einschränkungen der Nierenfunktion auch zu Dosisreduktionen führen müssen. Für Levocetirizin ist z. B. schon ab einer glomerulären Filtrationsrate von weniger als 50 mL/min eine Gabe von 5 mg jeden 2. Tag vorgeschrieben, bei stärkerer Nierenfunktionseinschränkung muss das Dosierintervall noch weiter verlängert werden. In der Schweiz können bei den Klinisch-Pharmakologischen Einrichtungen an den Universitätsspitalern patientenbezogen Auskünfte zu Neben- und Wechselwirkungen, Dosisanpassungen und weiteren medikamentösen Problemen eingeholt werden.

### **Unerwünschte Wirkungen der Antihistaminika: Focus QTc-Zeit**

Während sich die meisten unerwünschten Wirkungen der H1-Antihistaminika durch ihre Wirkung am H1-Rezeptor (Müdigkeit, verminderte kognitive und psychomotorische Leistungsfähigkeit, gesteigerter Appetit) oder (bei den älteren Substanzen) durch Wirkungen am m-Acetylcholinrezeptor (Mundtrockenheit, Harnverhalt, Tachykardie), am alpha-Adrenozeptor (Hypotonie, Schwindel, Reflextachykardie) oder am Serotoninrezeptor (z. B. gesteigerter Appetit) erklären lassen, ist weniger bekannt, dass einige H1-Antihistaminika auch kardiale Ionenkanäle hemmen, insbesondere den  $I_{Kr}$ -Kanal, der bei der Repolarisation den schnellen Kaliumausstrom moduliert, und damit zu einer Verlängerung der Repolarisation (des QT-Intervalls im EKG) bis hin zu torsades-de-pointes-Kammertachykardien führen können. Insgesamt ist das Potential der H1-Antihistaminika, die QTc-Zeit im EKG zu verlängern, schlecht untersucht. Das Interesse an dieser potentiell tödlichen Nebenwirkung wurde geweckt, als für die ersten H1-Antihistaminika der 2. Generation, Terfenadin und Astemizol, mehrere Berichte über torsades-de-pointes Episoden vorlagen. In den meisten Fällen waren Überdosierungen eingenommen oder konzentrationserhöhende Wechselwirkungen nicht beachtet worden. Die beiden Substanzen wurden 1990 aufgrund ventrikulärer Arrhythmien vom Markt zurückgezogen. Für Loratadin, Fexofenadin und Cetirizin liegen Einzelfallberichte zu Verlängerungen der QTc-Zeit und teilweise torsades-de-pointes Tachykardien vor. Allgemeine Risikofaktoren für eine QTc-Zeit-Verlängerung sind in Tabelle 3 dargestellt. Es erscheint also ratsam, insbesondere bei Risikopatienten unter regelmässiger Antihistaminikagabe und bei hohen Dosierungen ein EKG anzufertigen und Kalium und Magnesium im Serum zu kontrollieren.

## **Zusammenfassung**

H1-Antihistaminika der 2. Generation sind allgemein gut verträglich. Vor allem bei Überdosierungen und Risikofaktoren ist eine QTc-Zeit-Verlängerung möglich. Zusammen mit Fexofenadin sollte kein Grapefruitsaft getrunken werden, da dieser die Fexofenadin-Konzentrationen vermindert. Durch Itraconazol werden Fexofenadin-Konzentrationen erhöht, was zu Symptomen einer Überdosierung führen kann. Bei vor allem renal ausgeschiedenen Antihistaminika wie (Levo-) Cetirizin muss bei Niereninsuffizienz die Dosis angepasst werden.

**Tabelle 1:** Antihistaminika der 1. und 2. Generation, die in der Schweiz (z. T. nur in Kombinationspräparaten oder topischen Applikationsformen) zugelassen sind oder waren

Substanzklasse	1. Generation	2. Generation
Alkylamine	Chlorphenamin Pheniramin	Acrivastin*
Piperazine	Hydroxyzin Meclozin	Cetirizin Levocetirizin
Piperidine	Cyproheptadin* Diphenylpyralin* Ketotifen	Loratadin Desloratadin Fexofenadin Bilastin Levocabastin Mizolastin* Terfenadin* Astemizol*
Ethanolamine	Diphenhydramin Dimenhydrinat Doxylamin Clemastin	
Ethylendiamine	Dimetinden	
Phenothiazine	Promethazin* Thiethylperazin	
Andere		Azelastin Emedastin Epinastin Olopatadin

\* in der Schweiz ausser Handel



**Tabelle 2:** Metabolismus und Elimination einiger H1-Antihistaminika sowie Hemmung des Metabolismus anderer Substanzen durch das H1-Antihistaminikum

Substanz	Haupt-Eliminationsweg	Metabolismus?	Beteiligte Enzyme	Enzyme, die durch die Substanz gehemmt werden
Dimetinden	Metabolisch	Ja, extensiv	UGTs, unbekannt	CYP2D6?
Diphenhydramin	Metabolisch	Ja, extensiv	CYPs, unbekannt	CYP2D6, stark
Chlorphenamin	Renal	Ja, mono- und di-demethylierung	CYP2D6?	CYP2D6 (in vitro)
Loratadin	Metabolisch	Ja, extensiv	CYP3A4/5: ca. 70%, CYP2D6, weitere CYPs und UGTs	Vermutlich keine
Desloratadin	Metabolisch	Ja, extensiv	Unbekannt	Vermutlich keine
Fexofenadin	Hauptsächlich biliär, renal ca. 10%	Nein	-	-
Hydroxyzin	Metabolisch	Hauptmetabolit Cetirizin (45% des Abbaus)	UGTs, weitere?	CYP2D6 in vitro stark
(Levo-) Cetirizin	Ca. 60-70% unverändert renal	ca. 30 - 40%	CYP3A4/5?, unbekannt	-
Azelastin	Metabolisch, 6.5% unverändert renal	Ja	CYP2D6, CYP3A4/5	-
Clemastin	Metabolisch, Metaboliten renal	Ja, extensiv	unbekannt	CYP2D6 in vitro stark
Ketotifen	Metabolisch zu ca. 60%	Ja, extensiv	UGTs, STs	-

UGT: UDP-Glucuronosyltransferasen; CYP: Cytochrom P450 Enzym, ST: Sulfotransferase

**Tabelle 3:** Risikofaktoren für eine Verlängerung der QTc-Zeit im EKG und das Entstehen von torsades-de-pointes Kammer tachykardien

Hypokaliämie
Hypomagnesiämie
weibliches Geschlecht
vorbestehende QT-Zeit-Verlängerung (z. B. long-QT-syndrome)
Herzerkrankungen
Einnahme weiterer QT-Zeit-verlängernder oder kardiotoxischer Medikamente
konzentrationserhöhende Wechselwirkungen
Akkumulation aufgrund von Leber- und / oder Nierenschädigung

## Literatur:

1. Simons FE, Simons KJ. Histamine and H1-antihistamines: celebrating a century of progress. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 128: 1139-1150.
2. Shon JH, Yoon YR, Hong WS, Nguyen PM, Lee SS, Choi YG, Cha IJ, Shin JG. Effect of itraconazole on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of fexofenadine in relation to the MDR1 genetic polymorphism. *Clin Pharmacol Ther*. 2005; 78: 191-201.
3. Banfield C, Gupta S, Marino M, Lim J, Affrime M. Grapefruit juice reduces the oral bioavailability of fexofenadine but not desloratadine. *Clin Pharmacokinet*. 2002; 41: 311-318.
4. Hondeghem LM, Dujardin K, Hoffmann P, Dumotier B, De Clerck F. Drug-induced QTc prolongation dangerously underestimates proarrhythmic potential: lessons from terfenadine. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2011; 57: 589-597.
5. Compalati E, Baena-Cagnani R, Penagos M, Badellino H, Braido F, Gómez RM, Canonica GW, Baena-Cagnani CE. Systematic review on the efficacy of fexofenadine in seasonal allergic rhinitis: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trials. *Int Arch Allergy Immunol*. 2011; 156: 1-15.